

DE L'ABSORPTION
DE
L'ACIDE SALICYLIQUE PAR LA PEAU

ET DES
FRICTIONS SALICYLÉES DANS LES AFFECTIONS RHUMATISMALES

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 5 Mars 1896, à 3 heures

PAR

Louis HUSSON

Né le 26 mars 1871, à Nançois-le-Petit (Meuse)

Examinateurs : { MM. SCHMITT, *Président*.
SIMON, professeur.
ÉTIENNE, agrégé.
ZILGIEN, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE A. NICOLLE, 25, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1896

DE L'ABSORPTION
DE
L'ACIDE SALICYLIQUE PAR LA PEAU
ET DES
FRICTIONS SALICYLÉES DANS LES AFFECTIONS RHUMATISMALES

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 5 Mars 1896, à 3 heures

PAR

Louis HUSSON

Né le 26 mars 1871, à Nançois-le-Petit (Meuse)

Examineurs : { MM. SCHMITT, *Président*.
SIMON, professeur.
ÉTIENNE, agrégé.
ZILGIEN, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE A. NICOLLE, 25, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Doyen : M. HEYDENREICH, I O.

Doyens honoraires : MM. STOLTZ C *, I O, TOURDES O *, I O.

Professeurs honoraires : MM. STOLTZ C *, I O, TOURDES O *, I O, CÔZE *, I O

HERRGOTT *, I O, HECHT *, I O, BEAUNIS *, I O.

Clinique médicale.....	M. BERNHEIM, *, I O, professeur.
Clinique chirurgicale.....	M. GROSS, I O, professeur.
Physique médicale.....	M. CHARPENTIER, I O, professeur.
Médecine opératoire.....	M. CHRÉTIEN, I O, professeur.
Clinique chirurgicale.....	M. HEYDENREICH, I O, professeur.
Pathologie externe.....	M. WEISS, I O, professeur.
Chimie médicale et Toxicologie.....	M. GARNIER, I O, professeur.
Clinique médicale.....	M. SPILLMANN, I O, professeur.
Clinique obstétricale et Accouchements...	M. A. HERRGOTT, I O, professeur.
Médecine légale.....	M. E. DEMANGE, I O, professeur.
Hygiène.....	M. MACÉ, I O, professeur.
Thérapeutique et Matière médicale.....	M. SCHMITT I O, professeur.
Anatomie pathologique.....	M. BARABAN, I O, professeur.
Anatomie descriptive.....	M. NICOLAS, A O, professeur.
Physiologie.....	M. MEYER, A O, professeur.
Pathologie générale et Pathologie interne.	M. SIMON, I O, professeur.
Histologie.....	M. PRENANT, A O, professeur.
Histoire naturelle médicale.....	M. VUILLEMIN, A O, professeur.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des yeux.....	M. ROHMER, I O, agrégé libre, ch. du c.
Clinique des maladies des vieillards.....	M. P. PARISOT, A O, agr., ch. du cours.
Clinique des maladies des enfants.....	M. HAUSHALTER, A O, agrégé, ch. du c.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	M. FÉVRIER, A O, agrégé, ch. du cours.
Accouchements.....	M. SCHUHL, agrégé, chargé du cours.
Clinique des maladies mentales.....	M. N.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. GUÉRIN, A O.	MM. ZILGIEN.	MM. SCHUHL.
HAUSHALTER, A O.	GUILLOZ.	JACQUES.
FÉVRIER, A O.	FROELICH.	LAMBERT.
ÉTIENNE.		

AGRÉGÉS LIBRES : M. SCHLAGDENHAUFFEN, *, I O, ROHMER, I O, VAUTRIN, A O, REMY, A O, P. PARISOT, A O.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS *, A O, Secrétaire.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

Nancy. — Imp. A. Nicolle, 25, rue de la Pépinière.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

TÉMOIGNAGE D'AFFECTION ET DE PROFONDE RECONNAISSANCE

A MON FRÈRE

A MA SŒUR

A MA BONNE TANTE

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

HOMMAGE RESPECTUEUX

AVANT-PROPOS

Ménager le plus possible les voies digestives, telle doit être la préoccupation constante des thérapeutistes dans l'administration des médicaments. On a compris l'importance de ce précepte, et de tout temps, surtout de nos jours, on s'efforce par tous les moyens possibles, de faire pénétrer les agents médicamenteux par des voies diverses.

Chez beaucoup de malades, en effet, surtout les fiévreux, les fonctions digestives sont altérées, l'appétit fait défaut, l'estomac s'acquitte difficilement de la tâche qui lui incombe, et reçoit le contre-coup du malaise général qui envahit l'individu. Tuberculeux, rhumatisants, migraineux, névralgiques, goutteux, autant de malades qui digèrent mal, qui ont des nausées, des vomissements, qui présentent en un mot un état digestif souvent déplorable. Ce sont là des faits d'observation courante, qu'il est peut-être banal de rappeler, mais qui ont cependant une portée considé-

nable au point de vue de l'intervention thérapeutique.

Faisons ingérer à ces sujets des médicaments actifs, sous forme de potions, ou de pilules, ou de cachets : l'estomac déjà mal disposé deviendra intolérant, pourra même s'enflammer, et le tube digestif sera de moins en moins apte à utiliser au profit de l'organisme, les quelques aliments qu'il assimilait encore. Car il faut bien se représenter que beaucoup de médicaments que l'on fait absorber aux malades, sont loin d'être inoffensifs pour l'estomac : la créosote, par exemple, le gaiacol, le salicylate de soude, et toute la série des antithermiques ou analgésiques ont sur les voies digestives une action nocive, action mise en évidence par bon nombre d'observations.

Loin de nous, cependant, l'idée de faire le procès de la voie gastrique : c'est un mode d'administration des médicaments qui présente trop d'avantages, dans la grande majorité des cas, pour qu'il soit question de l'abandonner méthodiquement. Il est si facile à un malade d'avaler la cuillerée, ou la pilule, ou le cachet qui doivent lui procurer du soulagement ! L'absorption se fait vite, et un bon estomac ne s'en trouve pas plus mal. Mais, comme nous le disions plus haut, il est des malades où les digestions sont pénibles, mauvaises. C'est là qu'il faut avant tout conserver à tout prix sinon l'intégrité, du moins un bon état relatif de cette fonction primordiale

et principale de l'individu : un tuberculeux qui ne s'alimente plus, est fatalement et irrévocablement condamné. De là l'emploi d'autres méthodes thérapeutiques : *méthode rectale*, avec les lavements médicamenteux ; *méthode cutanée*, avec les frictions. Enfin, la *méthode hypodermique*, armée de la seringue à laquelle Pravaz a attaché son nom, réalise à la fois une absorption plus rapide, une action plus sûre, mieux mesurée, assure aussi l'intégrité du médicament. Plus récemment même, on a utilisé directement la voie *intra-veineuse* pour faire absorber du cyanure de mercure dans le traitement intensif de la syphilis.

De toute antiquité, les applications externes ont été employées comme moyen topique pour produire un effet local voulu, une révulsion, une décongestion, une sédation de la douleur. Puis on a imaginé d'introduire par voie cutanée des médicaments destinés à produire un effet thérapeutique général. Le mercure dans le traitement de la syphilis est souvent nocif aux fonctions digestives : on a remédié à cet inconvénient par l'emploi de l'onguent napolitain en frictions sur les membres. L'effet produit s'est trouvé satisfaisant, et aujourd'hui encore, c'est aux frictions que la plupart des praticiens donnent la préférence. Dans le même ordre d'idées, on a fait usage de pommades à la belladone, à l'iodure de potassium. On peut purger un malade par des frictions à

l'huile de croton, on peut le faire vomir par de la pommade stibiée. Enfin, plus récemment, toujours pour ménager la voie digestive, on a proposé de traiter la tuberculose par le gaïacol en applications externes, le *rhumatisme articulaire par la pommade salicylée*.

Sur les conseils d'un de nos maîtres, M. le professeur Schmitt, nous avons choisi comme sujet de notre thèse « *De l'absorption de l'acide salicylique par la peau, et des frictions salicylées dans les affections rhumatismales* ». Nous établirons deux parties dans notre travail : dans la première, nous traiterons de l'absorption de l'acide salicylique par le tégument externe, cherchant surtout à mettre au point l'état de la question. Nous examinerons ensuite si la méthode des frictions salicylées présente des applications utiles, si elle est susceptible de donner de bons résultats dans le rhumatisme.

Après un court aperçu historique des diverses médications employées jusqu'ici dans le rhumatisme, nous étudierons dans le premier chapitre l'absorption cutanée de l'acide salicylique. Le second chapitre sera consacré à une étude clinique de la méthode, étude qu'on ne devra pas considérer comme bien complète, vu le nombre encore restreint des observations qui lui serviront de base. Dans un troisième chapitre, nous essayerons d'établir le mode d'action des frictions ; en dernier lieu, nous traiterons de la valeur de la méthode,

de ses indications et de son mode d'emploi. Nous terminerons par les quelques conclusions que nous aurons cru pouvoir tirer de l'ensemble de notre travail.

Avant d'entrer dans notre sujet, nous tenons à adresser nos meilleurs remerciements à M. le Professeur Schmitt pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de notre thèse.

D'un autre côté, il serait ingrat de notre part d'oublier les bons enseignements que nous avons puisés auprès de MM. les Professeurs Heydenreich et Bernheim : qu'ils reçoivent ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Enfin, nous conserverons toujours un excellent souvenir des leçons si pleines d'intérêt que nous avons reçues à la clinique de M. le Professeur Herrgott pendant notre externat à la maternité.

Merci aussi à notre excellent ami Hanus pour le concours qu'il nous a prêté dans nos recherches.

APERÇU HISTORIQUE

SUR LES TRAITEMENTS DU RHUMATISME

Il faudrait tout un volume pour rappeler les diverses médications que l'on a employées contre les affections rhumatismales, et en particulier contre le rhumatisme articulaire aigu. Nous avons jugé cependant qu'une revue succincte des principaux traitements ne serait pas chose inutile. Elle servira à nous montrer les phases successives par où est passée la médication antirhumatismale pour en arriver à l'acide salicylique et aux frictions.

La *saignée*, si en honneur au temps de Broussais, fut préconisée par Bouillaud et érigée en méthode dans le rhumatisme articulaire aigu. C'était un contre-sens thérapeutique, étant donnée l'action déglobulisante et anémiant de la maladie elle-même : la saignée « *coup sur coup* », associée à la diète absolue, ne pouvait que placer le malade dans un état de dépression déplorable.

Puis les *réculsifs*, vésicatoires, ventouses, ont eu tour à tour leurs heures de succès.

On a érigé en méthode, tantôt la *médication évacuante* avec le tartre stibié (Dance, *Archives* 1829), tantôt l'emploi exclusif des *diurétiques* ou des *sudorifiques*.

Le traitement par les *alcalins*, basé sur la théorie acide du rhumatisme, a eu et a encore ses partisans. On donnait de 2 à 6 grammes de bicarbonate de soude par jour ; en Angleterre, on est allé jusqu'à 30 et 45 grammes de bicarbonate de potasse dans les 24 heures.

Comme contre-partie, Owen Rees a institué un traitement par les *acides*, en donnant méthodiquement à ses malades du jus de citron, de la limonade citrique ou des citrates acides ; il prétend avoir obtenu des résultats satisfaisants.

La douleur étant le symptôme dominant du rhumatisme aigu, certains auteurs se sont adressés exclusivement à la série des *médicaments calmants* : opium, chloral, bromure de potassium, belladone, etc. D'autres, combattant l'élément fièvre, ont employé la *quinine* et ses succédanés, qui leur ont donné des résultats heureux, mais aussi des succès.

Dès 1871, Wilson Fox et Sidney Linger avaient obtenu des succès remarquables dans le rhumatisme hyperthermique, par la *méthode hydrothérapique*. En 1874, Maurice Raynaud attira l'attention sur l'emploi des bains froids dans le rhumatisme à forme cérébrale. Blachez et Féréol à Paris (1875), Colrat à Lyon (1875), démontrèrent par les faits l'importance du moyen nouveau, Béhier, dans une leçon faite à l'Hôtel-Dieu, le 20 mars 1876, répondant sans doute à des craintes vagues, mais exagérées, émises en différents points sur le danger de la vulgarisation de cette pratique, s'écriait : « Certes, il faut de « l'audace pour avoir recours à un pareil moyen, et c'est « précisément pour cela que je vous ai fait cette leçon, et « que je n'hésite pas à vous couvrir de ma responsabilité, « à me mettre en avant, à vous défendre au besoin. Si de « pareilles circonstances s'offraient à vous, targuez-vous « de ce qu'ont fait MM. Maurice Raynaud, Blachez,

« Féréol, Colrat, de ce que je viens de vous dire moi-même ! »

Il est certain que dans le rhumatisme articulaire aigu, comme dans la fièvre typhoïde, la scarlatine, la pneumonie, etc., la méthode de Brand peut donner d'excellents résultats. Mais ce serait une erreur de l'appliquer « *méthodiquement* » à tous les cas de rhumatisme aigu ou à tous les cas de typhoïde, de scarlatine, etc.; seuls, les cas où la température est excessive, et surtout peu rémittente, sont justiciables de la réfrigération. L'hyperthermie est bien un élément du rhumatisme aigu, mais qui ne constitue pas à lui seul tout l'état morbide. Si cette hyperthermie devient un danger, l'indication des bains froids se pose; mais la méthode ne doit nullement être érigée en système.

L'électricité a donné peu de résultats. Drordoff constate une amélioration passagère, mais qui ne diminue en rien la durée de l'arthropathie. Abramowski (1876) accuse de bons effets dans 14 cas de rhumatisme aigu qu'il a traités dix jours par des courants faradiques.

Nous sommes loin d'avoir épuisé la liste des médicaments rhumatismaux. La *colchique*, la *vératrine*, l'*aconitine*, le *gaïac*, l'*acide phénique* intus et extra, le *cyanure*, etc., ont eu leurs partisans.

Graves recommande l'*iodure de potassium* vers le déclin de la maladie; il dissiperait, d'après lui, le gonflement, hâterait la terminaison et diminuerait les chances de récurrence.

Citons en passant le *perchlorure de fer*, employé par Russell Reynolds de 1869 à 1875, qui n'a rien donné de démonstratif.

En présence de cette grande variété de traitements proposés pour une même maladie, on est tenté de rester sceptique; c'est ce qui faisait dire à Chomel: « L'incer-

« taine durée du rhumatisme articulaire est cause que les
 « malades, et quelquefois même les médecins, se font
 « illusion sur la valeur de tels ou tels remèdes. Car il n'y
 « a aucun moyen de juger d'avance si tel ou tel rhuma-
 « tisme durera deux ou trois septénaires. On pourrait
 « composer un énorme volume rien qu'en recueillant les
 « faits authentiques de rapides guérisons qui se sont opé-
 « rées à l'aide et peut-être même à l'encontre des médica-
 « ments les plus différents. Que l'on ne se presse jamais
 « de chanter victoire lorsqu'on sera peut-être tombé sur
 « quelques cas heureux dans l'expérimentation d'une
 « nouvelle méthode de traitement. Que l'on trouve un
 « médicament, une médication qui, sur une masse de
 « trente à quarante malades affectés de fièvre rhumatis-
 « male, amène constamment la guérison après 14 jours :
 « alors il n'y aura plus de doute sur l'efficacité de ce
 « médicament. Depuis longtemps, hélas ! on cherche un
 « tel secret, et il est encore à trouver (1). »

Est-il donc vrai que ce desideratum exprimé par Chomel au début de ce siècle reste encore un problème à résoudre ? Possédons-nous aujourd'hui un véritable *spécifique* du rhumatisme ? Beaucoup d'auteurs considèrent la question comme résolue et admettent que ce spécifique existe dans l'arsenal thérapeutique : nous voulons parler de *l'acide salicylique et des préparations salicylées*.

En 1874, MACLAGAN le premier employa la *salicine*, en partant de cette idée étrange que, le rhumatisme étant de nature malarique, le saule, qui pousse dans les pays à rhumatismes, devait renfermer le médicament de cette maladie, comme le quinquina qui croît dans les pays à fièvre, renferme la quinine.

(1) Chomel. — Essai sur le rhumatisme. Paris, 1813.

Dès 1830, LEROUX, pharmacien à Vitry-le-François, cherchant un succédané de sulfate de quinine, avait découvert la salicine dans l'écorce de saule. Plus tard, CAHOURS retira l'acide *salicylique* de l'essence de Gaulhérie ou de Wintergreen. Mais KOLBE et LAUTMANN, en 1860, arrivèrent à le produire synthétiquement, en faisant agir de l'acide carbonique sur le phénate de soude: il se forme un salicylate basique de sodium; l'acide salicylique est ensuite déplacé par l'acide chlorhydrique. C'est à peu près le seul procédé usité aujourd'hui dans le commerce pour les besoins de la matière médicale.

L'histoire physiologique de ce remède remonte à 1852, à cette époque, BERTAGNINI fit sur lui-même des expériences remarquables par leur précision. Ses recherches sur le mode d'élimination lui firent également découvrir l'acide salicylique. Plus tard, en 1874, KOLBE établit dans une série de mémoires, les propriétés antiseptiques du médicament.

La même année, Büss, physiologiste allemand, puis STRICKER, en 1876 et 1877, annoncèrent les heureux et constants résultats qu'ils obtenaient par *l'emploi de l'acide salicylique dans le rhumatisme articulaire aigu*. D'après Stricker, l'acide salicylique pur, en poudre, pouvait être donné sans inconvénient jusqu'aux doses de 15 et 20 grammes par jour, par prises de 0 gr. 50 à 1 gramme.

Mais le médicament administré ainsi à doses massives par plusieurs auteurs allemands, ne tardait pas à occasionner des accidents d'intolérance, et bientôt on publia diverses observations relatant des faits de ce genre. Aussi l'acide salicylique fut un peu délaissé et remplacé par un de ses sels, le *salicylate de soude*. Ce dernier médicament avait l'avantage d'être beaucoup plus soluble, ce qui facilitait le mode d'administration; il était également

moins irritant, moins toxique, et par conséquent moins susceptible de donner lieu à des phénomènes d'intolérance. BÜSS, RIESS, SENATOR l'adoptèrent définitivement dans le traitement des pyrexies. Kœhler montra qu'il avait les mêmes propriétés physiologiques que son acide. Dès lors il fut expérimenté sur une vaste échelle en Allemagne, en Angleterre, en Russie, en France, etc. comme antipyrétique et *antirhumatismal*.

Comme tous les médicaments nouveaux, le salicylate de soude eut de nombreux détracteurs. L'opinion publique s'émut en France, et beaucoup de médecins refusaient de croire aux merveilleux effets de cette médication nouvelle importée d'Outre-Rhin. Aussi quand GERMAIN SÉE, en 1877, présenta à l'Académie de Médecine son fameux *Mémoire sur l'acide salicylique et les salicylates*, il rencontra de la part de plusieurs de ses collègues une opposition très vive, qui dénotait un scepticisme profond à l'égard du nouvel antirhumatismal. Bouillaud en déclara les conclusions impossibles. — Mais il n'en est pas moins vrai que la méthode avait déjà donné d'excellents résultats, que l'on comptait les guérisons par centaines, et que la littérature médicale s'enrichissait tous les jours de nouvelles observations. Bientôt ceux qui n'étaient pas encore convaincus durent se rendre à l'évidence.

Les conclusions de G. Sée étaient d'ailleurs très fermes, basées sur un assez grand nombre d'observations personnelles. D'après lui, c'est dans le rhumatisme aigu qu'on observe les effets les plus sûrs et les plus prompts. Dans le rhumatisme chronique, les simples essais qui ont été institués sont des plus satisfaisants. Dans la goutte aiguë et chronique, les résultats sont des plus remarquables. La gravelle est modifiée très favorablement. De même, certaines névralgies faciales sont justiciables d'une action calmante de la part du médicament.

Sur 52 malades du rhumatisme articulaire aigu, G. Sée a vu la cessation des douleurs arriver après 24 et même 12 heures ; puis la fluxion cède au bout de 2 à 3 jours, mais jamais avant la douleur. La température s'abaisse : en 3, 5 ou 7 jours, elle tombe à son chiffre normal. — Il y a cependant des rechutes possibles quand on cesse trop tôt le traitement. G. Sée compte que sur quatre malades abandonnés au bout de trois jours, il y a rechute chez trois d'entre eux. Conclusion logique : il faut continuer le traitement quelque temps encore après la disparition des phénomènes aigus.

Pourtant, ajoute l'auteur, la guérison n'est pas toujours obtenue sans de sérieux inconvénients. La plupart de ses malades ont pris 10 grammes de salicylate par jour, d'autres 6 grammes d'acide salicylique. Ce sont là certainement des doses fortes. Aussi, dans tous les cas indistinctement, il a constaté des troubles de l'ouïe, des bourdonnements d'oreilles, des bruits incessants de la tête, et très souvent une surdité plus ou moins considérable, qui ordinairement diminue, dès qu'on a pu abaisser la dose de salicylate à 4 ou 5 grammes par jour. Chez deux malades il est survenu une sorte d'ébriété, avec de la faiblesse des membres et de la titubation dans la marche, mais ces phénomènes n'ont existé que pendant la durée du traitement actif par 8 à 10 grammes de salicylate.

Pour parer aux inconvénients d'intolérance gastrique que présentent certains malades, dans les cas aussi de contre-indication formelle à l'injection par la bouche du salicylate de soude, on a utilisé souvent avec succès la *voie rectale*. La résorption par le rectum se fait un peu plus lentement que par l'estomac : dans le premier cas, le médicament est décelé dans les urines après 1¼ d'heure, après 10 minutes dans le second cas. On peut, par exemple, employer la formule suivante, en solution tiède :

Salicylate de soude	6 à 8 gr.
Eau distillée.	100 gr.
Teinture d'opium	1 gr.

Nous ne devons pas oublier que la méthode des *injections hypodermiques* s'est emparé du salicylate de soude pour le traitement du rhumatisme. Mais la douleur très intense produite par l'injection a contribué à en restreindre beaucoup l'emploi.

Reste à parler de la *méthode des applications externes*. Déjà, depuis longtemps, on employait l'acide salicylique comme topique dans diverses affections de la peau, pour utiliser ses propriétés antiseptiques. Puis on a eu l'idée de mettre à profit son action antirhumatismale, en le mettant au contact des articulations affectées de rhumatisme aigu, pour produire un effet local sur l'arthropathie. — Au début, on avait appliqué sur les articulations douloureuses des compresses imbibées d'une solution aqueuse de salicylate de soude à 50/0. Pour éviter l'acidité, on neutralisait la liqueur avec deux à trois gouttes d'ammoniaque. Dans deux cas, les douleurs ont été notablement apaisées en un court espace de temps ; chez un des malades, des mouvements légers étaient possibles moins d'une 1/2 heure après l'application des compresses. Pas d'irritation vive de la peau : il y a eu seulement une légère desquamation. Le salicylate de soude était absorbé assez rapidement, puisqu'on pouvait constater sa présence dans l'urine au bout de 12 à 15 heures (1).

En 1882, ORTON (2) entoure les articulations avec du lint imbibé d'une solution de salicylate de soude, et recouvert d'une soie huilée : les douleurs sont rapidement et notablement adoucies.

(1) In Bouchut et Desprès. — Dictionnaire de Thérapeutique médicale et chirurgicale. Supplément, 4^e édition.

(2) The british medical. Journal, n^o 1097, 1882.

Mais ces moyens sont tombés en désuétude, probablement parce qu'ils ont donné des résultats peu marqués et très inconstants. L'absorption du salicylate de soude en solution aqueuse était d'ailleurs trop minime, d'aucuns même l'ont niée absolument, et l'on ne pouvait tabler sur elle pour obtenir des effets suffisamment démonstratifs. Aussi de nouvelles recherches étaient nécessaires.

En juin 1893, le professeur BOURGET, de Lausanne, à la séance annuelle de la Société vaudoise de médecine, a donné le compte-rendu des résultats qu'il avait obtenus par l'emploi externe de l'acide salicylique dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu (1). L'auteur n'a donné aucune préparation salicylée à l'intérieur. Pendant deux ans il a traité tous ses rhumatisants par une pommade salicylée à 10 0/0, et n'a eu qu'à se louer des effets qu'il a constatés. La douleur est supprimée dès les premières heures qui suivent l'application de la pommade; le gonflement diminue en général dès le deuxième jour; la fièvre tombe complètement entre le troisième et le cinquième jour. Chez aucun de ses 19 malades, il n'a observé les fâcheux accidents qui arrivent dans l'administration des préparations salicylées à l'intérieur (bourdonnements d'oreilles, délire, troubles gastro-intestinaux).

Depuis les premiers essais de Bourget, la méthode s'est rapidement vulgarisée, et bientôt les journaux de médecine français et étrangers ont relaté de bons résultats dûs à cette médication. Récemment, MM. LINOSSIER et LANNOIS, de Lyon, ont étudié l'absorption de l'acide salicylique par la peau. Leurs recherches ont jeté un jour nouveau sur la question, en démontrant indiscutablement que cette absorption est possible et se fait même très facilement. Nous nous proposons de traiter ce sujet dans le prochain chapitre.

(1) Semaine médicale, n° du 5 juillet 1893.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

1. — Propriétés de l'acide salicylique.

Avant d'aborder l'étude de l'absorption de l'acide salicylique qui fait le sujet de ce chapitre, il nous a paru utile de rappeler, dans un exposé sommaire, quelles sont ses principales propriétés physiques et chimiques.

L'acide salicylique est un composé de la série aromatique ; il a pour formule $C^7H^6O^3 = C^6H^4OH$ et



répond au groupement *ortho-hydroxybenzoïque*. On peut le retirer par oxydation de la salicine, contenue dans la *Reine des prés*. On l'a également retiré de l'essence de Wintergreen (*Gaultheria procumbens*). Nous avons vu plus haut que Kolbe

et Lautemann l'ont produit synthétiquement, en partant du phénol.

L'acide salicylique se présente sous formes d'aiguilles blanches et légères, sans odeur, d'une saveur à la fois âpre et sucrée. Peu soluble dans

l'eau froide $\frac{1}{500}$, il l'est beaucoup plus dans l'eau

bouillante $\frac{1}{15}$; une partie d'acide se dissout dans

2,5 d'alcool, 2 d'éther, 50 de glycérine. L'essence de térébenthine ne le dissout pas à froid, mais à

chaud en prend le $\frac{1}{5}$ de son poids.

A 100° l'acide salicylique se sublime partiellement. Il fond à 157°. A 230° il se dédouble en acide carbonique et en phénol.

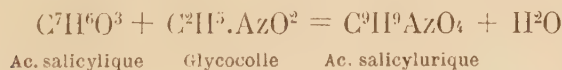
Le *perchlorure de fer* colore les solutions salicylées en bleu-violet, en violet-rouge si elles sont très étendues. La réaction est sensible, même au millionième.

L'acide salicylique ingéré est facilement absorbé. Pour Hayem, on en trouve des traces dans l'urine après 10 minutes, et l'élimination dure de 24 à 48 heures. M^{lle} Chopin (1) donne comme moyennes, d'après ses propres recherches, 15 minutes et 38 heures. Quoi qu'il en soit, l'élimination se fait surtout par les urines. D'après les expériences de

(1) M^{lle} Chopin. — Thèses de Paris, 1889.

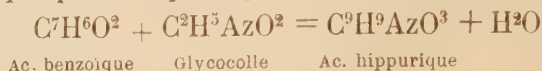
Feser et Friedbringer, chez le chien, l'urine contient à elle seule 63 0/0 de l'acide ingéré. On peut en retrouver également dans le lait : donné à des nourrices, le médicament passe dans les urines du nouveau-né 40 minutes après la tétée. Enfin, on l'a constaté en très petite quantité dans la salive, la bile, la sueur, le mucus, le suc pancréatique, le liquide cephalo-rachidien. (Cette dernière voie d'élimination a même servi à expliquer l'action de l'acide salicylique sur les centres nerveux, et les phénomènes tétaniques observés dans certains cas. — *Expériences de Ch. Livon et Ch. Bernard*).

Sous quelle *forme s'élimine* l'acide salicylique dans les urines ? D'après G. Sée, il y a quatre formes : 1° une partie se retrouve à l'état libre, comme l'a démontré Fleischer en distillant l'urine en présence d'un acide ; 2° une autre partie est combinée à la potasse, à l'état de *salicylate de potasse*, soluble dans l'éther ; 3° une certaine quantité forme une *combinaison insoluble dans l'éther* ; 4° enfin, comme l'a montré Bertagnini en 1855, il y a transformation partielle de l'acide salicylique en *acide salicylurique*. Ceci résulte d'une fixation par l'acide salicylique des éléments du *glycocolle* dans l'organisme, avec élimination d'eau, suivant la formule ainsi représentée :



Nous avons l'exemple d'une réaction analogue

pour l'acide benzoïque, qui donne de l'acide hippurique par son passage à travers l'organisme :



L'acide salicylurique représente donc l'acide hippurique dont un atome d'hydrogène du benzoïle est remplacé par le groupe *oxyhydrile* OH.

L'acide hippurique étant le *benzoïlglycocolle* $\left\{ \begin{array}{l} \text{CH}^2\text{AzH} (\text{C}^7\text{H}^5\text{O}). \\ | \\ \text{COOH}. \end{array} \right.$

L'acide salicylurique est l'*hydroxyl-benzoïlglycocolle* $\left\{ \begin{array}{l} \text{CH}^2\text{AzH} [\text{C}^7\text{H}^4(\text{OH})\text{O}]. \\ | \\ \text{COOH}. \end{array} \right.$

Ce produit dérivé a une réaction fortement acide, et colore les sels ferriques en *violet* comme l'acide salicylique. Il est d'ailleurs comme lui très soluble dans l'eau bouillante, assez soluble dans l'alcool et dans l'éther.

2. — Absorption de l'acide salicylique par la peau.

Si nous consultons les traités de thérapeutique, nous y voyons que l'acide salicylique n'est pas absorbé par la peau intacte. Cette question n'avait d'ailleurs jusqu'ici fait le sujet d'aucune recherche spéciale. Pourtant JUHL a montré qu'en pulvérisant sur les jambes d'un homme des solutions aqueuses ou alcooliques d'acide salicylique, on en

retrouve ensuite dans les urines. C'est qu'ici la pulvérisation intervient puissamment pour favoriser l'absorption, en réduisant le liquide en particules d'une extrême ténuité. Mais depuis les communications de Bourget, depuis qu'on a publié plusieurs résultats favorables obtenus avec les frictions salicylées, il y a lieu d'étudier sérieusement si cette absorption se fait en quelque façon, et de déterminer, si possible, le mode d'action du médicament.

Bourget avait déjà commencé ces recherches en examinant les urines de ses malades. Il fait des frictions avec quatre formules de pommade salicylée, et voici les résultats qu'il a obtenus. L'urine est recueillie toutes les 1/2 heures. On dose l'acide salicylique qu'elle contient en la traitant par l'eau de brome, qui donne un précipité blanc de *tribomophénol*. Du poids de précipité obtenu, on déduit par une équation chimique la quantité de médicament passée dans les 24 heures.

1° pommade avec { Acide salicylique. . . 10 gr.
 { Glycéré d'amidon . 90 gr.

Des traces d'acide apparaissent dans l'urine 5 heures après l'application de la pommade; l'urine des 24 heures n'en contient que 0 gr. 003 à 0 gr. 005.

2° { Acide salicylique 10 gr.
 { Vaseline 90 gr.

Des traces d'acide apparaissent au bout de 2 heures; l'urine des 24 heures en contient de 0 gr. 06 à 0 gr. 08.

3° { Acide salicylique 10 gr.
 Axonge. 90 gr.

Au bout d'une heure, la réaction est déjà assez intense; l'urine des 24 heures contient de 0 gr. 10 à 0 gr. 24 d'acide salicylique.

4° { Acide salicylique. { aa.
 Essence de térébenthine . . . { 10 gr.
 Lanoline
 Axonge. 80 gr.

Dès la première demi-heure, il se produit une forte réaction salicylique dans l'urine; une vingtaine de dosages donne comme quantité passée dans les 24 heures de 0 gr. 20 à 0 gr. 84 d'acide. Si, dans cette dernière formule, on remplace l'acide salicylique par le *salol*, ce n'est qu'au bout de 48 heures d'application de la pommade que l'on constate une légère absorption, due probablement à une dissociation du *salol*.

C'est à la quatrième formule de pommade que Bourget s'est adressé pour traiter ses rhumatisants. On le voit, elle permet une absorption assez facile du médicament, puisque l'auteur en a retrouvé dans les urines des quantités assez notables.

De notre côté, nous avons expérimenté la pommade de Bourget chez l'homme sain dans une série d'expériences sur nous-même et sur d'autres. Dans chaque cas, nous avons eu soin d'examiner, au préalable, les urines, afin de nous assurer si elles étaient exemptes de traces d'acide, pouvant provenir, soit de bière, soit de tels ou tels ingesta

susceptibles d'être salicylés. La durée de chaque friction était de 10 minutes, et l'application portait sur des régions diverses, de préférence les régions articulaires. Le tout était recouvert d'une lame de coton maintenue en place par un bandage approprié. La quantité de pommade employée variait de 3 à 5 grammes en moyenne.

Nous devons aussi indiquer le procédé employé pour déceler l'acide salicylique dans l'urine. Lorsque le médicament est ingéré, il passe toujours dans les urines en quantité assez grande pour y être directement constaté par addition simple de quelques gouttes de FeCl_3 étendu. On verse le réactif goutte à goutte dans l'urine à examiner : il se forme d'abord un précipité blanc-grisâtre de phosphates, puis la coloration violette apparaît. Mais, dans le cas des frictions, il en va tout autrement et l'addition directe de perchlorure à l'urine ne donne aucune coloration appréciable. Il faut donc avoir recours à une méthode plus sensible, et voici celle que nous avons adoptée. Nous acidulons d'abord l'urine à essayer par quelques gouttes d'acide chlorhydrique, qui maintient en liberté l'acide salicylique, puis nous agitons cette urine dans un tube à essai avec quelques centimètres cubes d'éther. L'éther dissout les produits salicyliques et se sépare en venant surmonter l'urine. (Si l'éther émulsionné tarde à se réunir en haut du tube, il suffit d'ajouter deux à trois gouttes d'alcool : la réunion se fait beaucoup plus facile-

ment.) L'éther décanté est mis à évaporer dans une capsule, et le résidu obtenu, repris par un peu d'eau distillée, est traité par une goutte de réactif ferrique.

Cette méthode nous a permis de constater, *dans chacune de nos expériences*, des traces manifestes d'acide salicylique dans l'urine. Il était intéressant de chercher le *moment précis où l'acide commence à apparaître*. Mais cette recherche au moment d'apparition d'un médicament dans les urines, ne saurait aboutir à une certitude absolue. La vessie, en effet, réservoir d'urine, ne nous donne pour ainsi dire qu'une résultante, qu'une moyenne. Comment savoir à quel moment précis la goutte d'urine qui s'écoule par l'uretère devient salicylée ? Le cas idéal serait celui d'une vessie exstrophée, permettant à l'expérimentateur d'aller cueillir directement chaque goutte d'urine sortant de l'uretère à découvert, pour y chercher la réaction révélatrice. Mais il ne nous a pas été donné de mettre à profit un cas aussi favorable.

D'autre part, si pour chaque épreuve on pouvait épuiser par l'éther une assez grande quantité d'urine, la réaction aurait d'autant plus de chances d'être bien appréciable. Or, un homme adulte élimine en moyenne 1,500 centimètres cubes d'urine par jour, c'est-à-dire environ 1 centimètre cube par minute. Faisant uriner nos sujets d'expérience toutes les cinq minutes, nous ne pouvions donc opérer chaque fois que sur 5 centimètres

cubes, ce qui est peu. Dans ces conditions, on peut concevoir qu'au début il arrive que les traces d'acide soient trop minimes pour pouvoir être décelables par le perchlorure. Nous tenions à mettre en lumière ces causes d'erreur attachées à la recherche du moment précis d'élimination des médicaments en général. Elles expliquent facilement les divergences, quelquefois considérables, que présentent les résultats obtenus par des auteurs différents.

Néanmoins, ces considérations ne devaient en rien nous empêcher de chercher des résultats *approximatifs*. C'est ce que nous avons fait dans 6 expériences. Le premier essai d'urine se faisait après les 10 premières minutes d'application de la pommade, puis les autres essais de 5 en 5 minutes.

1^{re} Expérience. — Friction sur l'avant-bras gauche. Sujet jeune, 23 ans, brun, bien musclé.

Après 10 minutes. Rien dans l'urine.

- | | | |
|------|---|--|
| — 20 | — | Soupçon de coloration. |
| — 25 | — | Coloration rose-violet pâle, que l'on peut nettement affirmer. |
| — 30 | — | Coloration à peu près la même. |
| — 40 | — | La coloration est d'un violet plus foncé. |

2^e Expérience. — Friction sur articulation du coude. Même sujet que précédemment, huit jours après la 1^{re} expérience : Après 40 minutes seulement la coloration apparaît.

3^e Expérience. — Friction sur un genou. Sujet blond, jeune, 24 ans, à peau assez fine.

Apparition de l'acide dans les urines après 25 minutes.

4^e Expérience. — Friction sur l'avant-bras. Enfant de 12 ans.

Coloration après 20 minutes.

5^e Expérience. — Friction sur les coudes. Homme de 55 ans.

Coloration seulement après trois quarts d'heure.

6^e Expérience. — Friction sur les deux genoux. Même sujet que dans la 3^e expérience.

Coloration après un quart d'heure.

On voit que d'après ces résultats il est difficile d'établir une moyenne. On peut constater cependant que chez les sujets jeunes et à peau fine, l'absorption se fait plus vite que chez les sujets vieux (une demi-heure comme moyenne chez les premiers et trois quarts d'heure chez le sujet de notre 5^e expérience). On voit de plus que cette absorption est moins rapide que par l'intestin, où les auteurs donnent comme moyenne du début d'apparition dans les urines 10 et 15 minutes.

La durée du temps d'élimination est variable. Dans plus d'une dizaine de cas, sujets sains ou rhumatisants, nous avons encore pu retrouver l'acide dans les urines, 18 à 24 heures après l'enlèvement de la pommade. D'autre part, plus la durée d'application a été prolongée, plus la durée d'élimination est grande.

On pourra se demander pourquoi dans nos expériences, nous n'avons pas dosé les quantités d'acide salicylique passées dans les urines. D'abord cette recherche aurait exigé de notre part une habitude très grande des opérations chimiques, et

en particulier des pesées si minutieuses. En outre, si nous examinons les divers procédés employés pour doser l'acide salicylique dans l'urine, nous les trouvons sujets à des causes d'erreur. Nous avons vu précédemment que ce médicament se retrouve sous quatre formes dans les urines : à l'état libre, à l'état de salicylate de potasse, à l'état d'acide salicylique et, enfin, une dernière partie forme une combinaison insoluble dans l'éther. Or, il existe une *méthode colorimétrique comparative* de Rémont, modifiée par Pellet et Grobert, qui consiste en ceci :

On épuise par l'éther un volume donné de liquide à analyser. Le résidu d'évaporation de l'éther est repris par le chloroforme. On reprend par l'eau le nouveau résidu chloroformique et on le soumet, comparativement à une solution d'acide salicylique pur préparée au moment même, à l'action d'une même quantité de chlorure ferrique. En opérant sur des tubes gradués de même diamètre et amenant à l'égalité de teinte, le dosage se déduit au moyen d'un calcul.

Cette méthode, bonne pour les liquides salicylés en général, présente, dans le cas de l'urine, l'inconvénient de ne pas doser tout l'acide passé, puisqu'une partie n'est pas extraite par l'éther. De plus, c'est une méthode volumétrique, et, comme telle, n'a pas une rigoureuse exactitude.

Dans sa thèse sur l'élimination de l'acide salicylique, M^{lle} Chopin adopte une méthode basée sur le *degré différent d'acidité de l'urine* avant et après l'ingestion du médicament. Cette acidité est

mesurée par une liqueur titrée alcaline. La différence d'acidité donne l'acide salicylique passé dans l'urine. L'auteur retrouve ainsi de 60 à 70 0/0 de l'acide ingéré.

Ici une double cause d'erreur intervient. D'abord le salicylate alcalin existant dans l'urine n'ajoute rien à l'acidité normale, tout en immobilisant une partie du médicament. De plus, l'acidité normale de l'urine peut varier d'un moment à l'autre, et rien ne nous dit qu'elle est la même au début et à la fin de l'expérience.

M. Bourget a traité les urines de ses malades par l'eau bromée, qui transforme en tribromophénol $C^6H^3Br^3OH$ les composés salicylés. Il pèse le précipité et il en déduit le poids d'acide salicylique correspondant. Certes, c'est toujours la méthode des pesées qui est la plus rigoureuse, et c'est à elle qu'il convient en général de donner la préférence. Mais il faut observer qu'ici une cause d'erreur provient de ce que nous avons trois corps en présence : acide salicylique, salicylate de potasse et acide salicylurique, à formules bien définies, mais différentes et qui se trouvent dans l'urine en proportions que nous ne connaissons pas bien. De là, on le comprend sans peine, impossibilité d'établir des résultats basés sur des calculs rigoureux.

Quoi qu'il en soit, c'est encore la méthode des pesées qui arrive à la plus grande approximation, et nous aurions mauvaise grâce à ne pas nous en tenir aux résultats obtenus par M. Bourget.

3. — Du mode d'absorption de l'acide salicylique.

De ce qui précède, il résulte que la pommade salicylique laisse pénétrer dans l'organisme une partie du médicament actif qu'elle contient, tout comme l'onguent mercuriel ou les préparations gaïacolées récemment employées. Mais comment se fait cette absorption ? L'acide salicylique pénètre-t-il en nature à travers la peau ? Ou bien émet-il des vapeurs qui passeraient dans l'organisme soit par la peau, soit par l'intermédiaire des voies respiratoires ? Autant de questions que nous devons chercher à résoudre. On connaît les discussions nombreuses auxquelles a donné lieu l'application de la pommade mercurielle dans le traitement de la syphilis. Il s'est formé deux camps opposés : les uns admettaient l'absorption du mercure par la peau, les autres la rejetaient complètement. *Fürbringer* a cherché le mercure à la face profonde du tégument externe et n'a rien trouvé. *Fleischer* qui avait employé l'oléate de mercure, a constaté des traces de médicament dans le tissu cellulaire sous cutané : on lui a objecté que cette préparation est irritante parce qu'elle est susceptible de rancir, et qu'elle détruit ainsi le revêtement épidermique. *Merget*, de Bordeaux, après des expériences très concluantes, nie absolument l'absorption du mercure en natu-

re et même en vapeurs par la peau ; il explique l'action du médicament par l'absorption de vapeurs mercurielles par les voies pulmonaires.

Mais pour l'acide salicylique, peut-on admettre la même hypothèse ? Et d'abord, ce corps est-il *volatil aux basses températures* ? MM. Linossier et Lannois ont publié dans le « Lyon Médical » du 23 juin 1895, les résultats de leurs expériences à ce sujet :

« Si on abandonne sous une cloche à la température ordinaire de l'acide salicylique au-dessus d'une solution alcaline, on ne peut trouver d'acide dans cette solution au bout de plusieurs heures ; si, au contraire, on met la cloche dans une étuve à 35°, il suffit de quelques heures pour constater la présence de l'acide salicylique dans la solution. Dans cette dernière condition, un papier imprégné de perchlorure de fer, placé au-dessous de l'acide salicylique, prend la coloration violette caractéristique.

« L'expérience réussit, que l'acide salicylique soit solide, dissous dans l'eau ou l'alcool, incorporé à de l'axonge, du glycérolé d'amidon, de la vaseline.

« Cette volatilité de l'acide salicylique à la température de la peau étant démontrée, nous nous sommes demandé si, dans l'absorption cutanée de l'acide salicylique aujourd'hui bien démontrée (Unna, Juhl, Ritter, Bourget, etc.), il ne fallait pas faire jouer un rôle au passage de ce corps à l'état de vapeurs à travers la peau. Pour le savoir, nous avons fait l'expérience suivante, calquée sur celle qui nous avait permis d'affirmer l'absorption des vapeurs de gaiacol. »

Expérience I. — Homme de 40 ans, un peu obèse, brun, à système pileux peu développé, en convalescence à l'asile de Longchêne pour une insuffisance aortique

d'origine rhumatismale. Le malade se lève et va dans les couloirs et promenoirs. Le 29 janvier, par une température extérieure très froide, on enferme l'avant-bras gauche du malade dans le double manchon en toile métallique que nous avons déjà décrit (1), après avoir versé sur les bandes de toile extérieure 50 cc. d'une solution alcoolique saturée d'acide salicylique. Le médicament se trouve ainsi, en tous points, distant de la peau d'au moins un centimètre. L'ensemble est enveloppé d'un sac de caoutchouc serré au niveau du bras, recouvert de toile de gutta imperméable, et laissé en place 24 heures. La recherche de l'acide salicylique dans l'urine donne un résultat négatif.

Expérience II. — La volatilité de l'acide salicylique ne se manifestant nettement qu'à une température de 35°, nous supposons que le résultat négatif de cette expérience est dû à ce que nous n'avons pris aucune précaution pour maintenir l'acide salicylique à cette température, et pour protéger le manchon contre le refroidissement extérieur. « L'expérience est recommencée exactement dans les mêmes conditions, sauf que les 50 cc. de la solution alcoolique d'acide salicylique sont additionnés d'une égale quantité d'alcool, chez un homme de 20 ans, blond, à peau fine et blanche, également atteint d'insuffisance aortique. Mais, comme cet homme a des douleurs rhumatismales pour lesquelles il garde le lit, le manchon est maintenu pendant 24 heures sous les couvertures. — La recherche de l'acide salicylique dans l'urine, permet d'en constater, après extraction par l'éther, des traces très manifestes. »

Expérience III. — Chez le malade précédent, on refait la même expérience en remplaçant la solution alcoolique par une pommade renfermant 10 grammes d'acide

(1) V. Lyon médical. — Absorption du gaiacol par la peau. 1895.

salicylique pour 40 grammes de vaseline. — L'analyse permet encore de trouver des traces d'acide salicylique, moindres toutefois que dans l'expérience précédente.

« Il est donc bien établi que la volatilité de l'acide salicylique suffit à expliquer son passage à travers la peau saine. Nous n'en avons trouvé, il est vrai, qu'une faible quantité dans l'urine; mais, étant donné que ses vapeurs sont peu diffusibles, la peau, dans nos expériences, est loin d'être en rapport avec une atmosphère saturée, comme lorsque l'acide est déposé au contact même du tégument. »

Nous n'avons rien à ajouter aux conclusions de MM. Linossier et Lannois. Leurs expériences, qui ont été faites avec un soin rigoureux et toutes les précautions désirables, ne laissent pas d'être très concluantes. Elles nous montrent que l'acide salicylique *émet des vapeurs à partir de 35°, vapeurs lourdes et peu diffusibles, mais susceptibles de traverser la peau.* Nous avons cherché à compléter ces recherches par une autre expérience, faite sur l'animal, en appliquant cette fois l'acide salicylique directement sur le tégument externe. Notre but était de saisir pour ainsi dire sur le fait le passage de cet agent à travers la peau, en décelant ensuite l'acide par sa réaction sur la face profonde de l'enveloppe cutanée. Voici en quoi consiste notre expérience :

Nous prenons un jeune lapin du poids de 2 kilogr. environ. Après avoir coupé ras les poils du flanc droit sur une étendue d'un décimètre carré, nous faisons sur la partie dénudée une application avec la pommade de Bourget. La friction dure 5 minutes, et comporte environ 3

grammes d'onguent. Nous recouvrons d'une double lame de coton ordinaire. Par dessus, nous appliquons une double épaisseur de gutta-percha, et nous assurons une occlusion hermétique sur les bords à l'aide d'un badigeonnage au chloroforme, qui détermine l'adhésion à la peau de l'enveloppe imperméable. Enfin une bande de toile assujettit notre appareil.

Le temps d'application de la pommade a été de 17 heures, et pendant ce temps, l'animal est resté à jeûn.

Nous sacrifions notre lapin et nous enlevons l'appareil. Nous détachons soigneusement le lambeau de peau intéressé et nous l'étendons sur une plaque de liège, sa face profonde tournée vers le haut. Nous déposons, à l'aide d'une baguette de verre, une goutte de perchlorure étendu sur un point de la peau; pas de réaction appréciable. Mais, après addition d'une goutte d'alcool au même point, nous constatons une légère coloration rosée qui va s'accroissant de plus en plus et tourne au violet. Nous appliquons le même procédé à divers autres points de la peau d'expérience, et les mêmes phénomènes se reproduisent.

En regard, comme terme de comparaison, nous avons placé un lambeau de peau identique pris sur un autre lapin témoin: il ne se produisait aucune réaction de ce genre avec le perchlorure. Un lambeau de la peau du lapin d'expérience, pris dans le flanc opposé, n'a pas non plus donné de réaction salicylée apparente. — En enlevant la mince lame de tissu cellulaire qui doublait la peau dans les expériences précédentes, et en déposant une goutte de réactif sur la partie ainsi mise à découvert, la réaction devenait plus nette. Entamant légèrement la peau, de façon à diminuer son épaisseur, sans toutefois la perforer, nous avons constaté que la réaction devenait d'autant plus sensible qu'on s'approchait davantage de la face externe. — Nous avons épuisé par l'éther un peu de tissu

cellulaire sous-cutané de la région d'expérience : le résidu, repris par l'eau, donnait la réaction faiblement. Du tissu cellulaire, pris dans le flanc opposé, après avoir été traité de même, a donné un résultat négatif. Nous avons encore fait la même expérience sur du tissu adipeux de la région lombaire, mais sans résultat appréciable.

La *vessie* était pleine d'une urine épaisse et fortement colorée. Nous avons recueilli cette urine (environ 10 cc.), et nous y avons cherché l'acide salicylique par la méthode que nous avons précédemment décrite. Ici, nous avons obtenu une coloration violette très foncée.

Nous avons fait une coupe d'un des *reins*, et nous l'avons placée dans une solution légèrement alcoolique de perchlorure. Après quelques heures on pouvait constater, à la limite des couches corticale et médullaire, des *stries* violettes rayonnées, correspondant probablement aux canaux urinifères intéressés par la coupe. L'autre rein, placé dans de l'eau simplement alcoolisée, n'a présenté aucun changement.

Les deux *poumons* ont été découpés en morceaux et triturés avec de l'éther. Le résidu d'évaporation de l'éther, repris par l'eau distillée, puis filtré, ne nous a pas donné de coloration par le perchlorure.

Quelle est l'interprétation de cette expérience ? Evidemment, la question de l'absorption de vapeurs salicyliques par les voies pulmonaires est à écarter, vu qu'il y avait impossibilité matérielle à ce qu'elle se réalisât, et que, d'ailleurs, la recherche de l'acide salicylique dans les poumons est restée négative. D'autre part, la pénétration de cet agent à travers la peau ne laisse lieu à aucun doute, puisque nous avons pu le retrouver directement sur la face profonde des téguments. La

confirmation de ce fait résulte aussi d'ailleurs de l'examen des urines, où nous avons trouvé une quantité relativement forte d'acide salicylique, attestée par l'intensité de la réaction au perchlore. (Remarquons, à ce propos, que si chez notre lapin l'urine paraissait contenir beaucoup plus de médicament que chez l'homme, cela est dû à ce que, dans le premier cas, nous avons opéré sur toute l'urine à la fois, tandis que, dans le deuxième, les traces d'acide sont diluées dans une bien plus grande quantité d'urine; la réaction doit être, par suite, beaucoup moins intense.) Si nous n'avons rien trouvé dans le tissu cellulaire des diverses parties du corps, c'est que l'acide salicylique s'y trouvait réparti en proportions trop faibles pour pouvoir être décelé par le chlorure ferrique. Mais, encore une fois, sa présence, notablement constatée aux lieux d'introduction et d'élimination, nous permet d'affirmer nettement qu'il est bien absorbé par la peau.

Avec les données qui précèdent, nous pouvons maintenant essayer de discuter la question du *mode d'absorption de l'acide salicylique*. Deux hypothèses se présentent : ou c'est l'acide salicylique en nature qui traverse la peau, ou ce sont les vapeurs qu'il émet. La seconde manière de voir nous semble assez rationnelle à admettre. La température de la peau protégée contre le refroidissement extérieur est, en effet, toujours supérieure à au moins 35°, et à plus forte raison au

niveau des articulations enflammées par le rhumatisme articulaire aigu, où la peau est chaude, luisante, congestionnée. Par suite, le tégument est environné par une atmosphère saturée de vapeurs salicyliques. Or, il est acquis depuis longtemps que la peau est susceptible d'absorber les gaz et les vapeurs. Il paraît donc très logique d'affirmer que les vapeurs d'acide salicylique émises par la pommade salicylée pénètrent jusqu'à la face profonde de la peau, et de là dans le torrent circulatoire, à travers les espaces capillaires des culs-de-sac pileux et glandulaires.

D'un autre côté, l'absorption de ce corps se fait-elle exclusivement à l'état de vapeurs? Nous avons vu précédemment, à propos de la pommade mercurielle, que Merget nie absolument une absorption quelconque des vapeurs de mercure par la peau ; et, cependant, on sait que le mercure émet des vapeurs, même à la température ordinaire. Il y a donc un autre élément qui intervient dans le cas de l'acide salicylique. Aussi, Linossier et Lannois émettent-ils l'hypothèse qu'il faut probablement faire intervenir aussi l'*action kératolytique* bien connue de l'acide salicylique. Cette action solubilisante sur le tissu corné, a, d'ailleurs, été maintes fois utilisée dans la thérapeutique des maladies cutanées. Peut-être l'acide salicylique altère-t-il suffisamment la barrière épithéliale pour la rendre perméable? M. *Labatut*, de Greno-

ble, admet que cette action suffit seule à en assurer l'absorption.

M. Destot (1) a fait à la Société des Sciences médicales de Lyon, une communication sur l'introduction diadermique des médicaments par cataphorèse. Il résulte de ces expériences que « lorsqu'on a déposé sur la peau des sels de lithine au moyen d'un courant continu, si l'on fait une application de pommade salicylique de Bourget, le lithium, qui normalement apparaît dans les urines 24 à 30 heures après la séance d'électrification, se montre au bout de 2 heures, et que la lithine est ainsi beaucoup plus facilement résorbée.

« Cette action de l'acide salicylique est très remarquable, puisqu'elle démontre :

1° Que l'absorption a bien lieu par la peau, *in vitro*, et que l'on ne saurait invoquer une absorption par les voies respiratoires de vapeurs salicyliques ;

2° Que l'absorption lente, et pour ainsi dire forcée, du lithium, trouve dans l'acide salicylique un adjuvant admirable permettant de faire passer des quantités considérables de lithine.

« Lorsqu'on fait, en effet, coup sur coup, plusieurs séances de cataphorèse avec la lithine, il se produit un érythème, qui montre mieux que toute discussion théorique, que l'absorption a lieu au niveau des glandes ; il s'agit d'une folliculite lithi-

(1) Lyon Médical, 16 juin 1895.

nique, tenant à ce que la balance entre l'apport des sels par le bain et la résorption par les vaisseaux lymphatiques et sanguins n'est pas parfaite, et que l'apport est plus considérable que la décharge. La peau est véritablement incrustée de sels visibles et tangibles aux orifices des glandes. Si l'on a soin de faire suivre la séance d'une *onction salicylique*, l'érythème, la folliculite disparaissent complètement, et la décharge urinaire prouve que la résorption s'est faite mieux et beaucoup plus vite. »

Cette communication de M. Destot doit appeler notre attention sur une propriété intéressante de l'acide salicylique, qui n'est d'ailleurs que la conséquence de sa grande facilité de pénétration à travers la peau. Puisqu'il est un adjuvant si utile de l'absorption à propos des sels de lithine, n'est-il pas légitime d'en induire qu'il serait un auxiliaire précieux pour l'introduction par la peau d'autres substances médicamenteuses ? Beaucoup de médicaments, en effet, ne sont pas absorbés par le tégument externe ou le sont très peu ; et, cependant, leur introduction par cette voie présenterait dans bien des cas de sérieux avantages. Pourquoi ne pas admettre que l'acide salicylique, incorporé à leur préparation, favoriserait leur absorption par la peau, ou la rendrait réalisable ? C'est là une simple hypothèse que nous formulons, vu que nous n'avons fait aucune recherche dans cette voie.

4. — Conditions qui influent sur l'absorption cutanée
de l'acide salicylique.

Il est nécessaire de dire un mot des différents éléments qui peuvent contribuer à favoriser l'absorption de l'acide salicylique. Nous distinguerons des conditions tenant *au genre de préparation* employé, *au mode d'emploi*, enfin des *conditions individuelles*.

Nous avons vu que M. Bourget a expérimenté diverses pommades salicylées. Il trouve que la rapidité et l'intensité de l'absorption dépendent du véhicule employé pour dissoudre l'acide salicylique. Les *corps gras* sont les seuls qui en permettent à un haut degré la pénétration, tandis qu'avec la vaseline ou la glycérine elle est presque nulle ou bien moins active. Il recommande une pommade contenant 10 0/0 d'acide salicylique incorporé à de l'axonge lanolinée. Il ajoute 10 0/0 d'essence de térébenthine, agent qui a pour but de faciliter la pénétration en produisant sur la peau une légère action révulsive.

M. AUBERT, de Lyon, a étudié l'absorption par la peau des substances actives incorporées à des corps gras (1). Dans les cas d'*application simple* de la pommade, la pénétration est favorisée par la *fluidité* du véhicule : l'axonge, la glycérine, le

(1) Lyon médical du 15 avril 1894.

suif donnent une absorption plus rapide que la vaseline, le cérat ou la lanoline. Au contraire, dans le cas des *frictions*, il faut de la *viscosité*, et la *lanoline* est le corps gras qui répond le mieux aux conditions requises. Etant très visqueuse, elle tiraille les surfaces et les poils, en produisant de petites effractions par où se fait la pénétration. C'est une sorte de traumatisme qui altère l'intégrité de la peau, surtout au niveau des follicules pileux, voies d'absorption.

D'autre part on a démontré que le produit des glandes sébacées contient une graisse analogue à la lanoline : de là, pénétration plus facile de ce corps à travers un milieu de constitution homogène.

Donc, pratiquement, nous devons recommander une pommade salicylée ayant pour excipient principal la *lanoline*, additionnée si l'on veut d'un peu d'essence de térébenthine. L'onguent sera ainsi peu fluide et remplira les conditions requises pour le maximum d'efficacité des frictions.

Quant au *mode d'emploi* de la pommade, voici quelques précautions à prendre. Nettoyer par un savonnage la partie à recouvrir pour enlever l'enduit sébacé superficiel. La friction doit durer au moins cinq minutes. Il est contre-indiqué de raser les poils au préalable, puisqu'on se priverait ainsi d'un élément important de traction et de tiraillement de la peau.

Enfin, l'absorption de l'acide salicylique par la

peau présente des différences *suivant les divers individus*. D'après Bourget, et nous sommes d'accord avec lui de par nos recherches, la peau des jeunes absorbe mieux, et celle des blonds mieux que celle des bruns et des sujets à peau basanée. La finesse des téguments est donc une condition favorable à la pénétration. Cela nous explique aussi pourquoi il y a des différences marquées dans la rapidité de l'absorption suivant qu'on applique la pommade sur telle ou telle partie du corps d'un même individu.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE II

Aperçu clinique.

Dans cette seconde partie de notre travail, nous examinerons les résultats obtenus jusqu'ici par l'emploi des frictions salicylées, puis nous discuterons la valeur de la méthode et son mode d'action. Nous terminerons par quelques considérations sur les indications et sur le mode d'emploi des frictions. Nous ne pouvons malheureusement, pour cette étude, nous appuyer que sur un nombre assez restreint d'observations, et nous présenterons plutôt une ébauche qu'une étude complète de la question.

C'est surtout appliquées aux cas de rhumatisme articulaire franchement aigu que les frictions

salicylées ont donné les résultats les plus frappants. M. Bourget a traité pendant deux ans les malades de son service par cette méthode, et nous connaissons déjà les effets qu'il a obtenus : douleur supprimée avec une rapidité parfois surprenante ; gonflement diminué en général dès le deuxième jour ; chute de la fièvre entre le troisième et le cinquième jour. De plus, suppression des inconvénients qu'entraîne souvent l'emploi du salicylate de soude à l'intérieur. Comme inconvénient léger de la méthode, l'auteur note que pendant les deux ou trois premiers jours du traitement, l'épiderme est rouge et luisant ; puis il subit une dissociation qui le mortifie, et peut s'enlever bientôt par larges plaques. — Cette méthode est moins efficace dans les autres formes de rhumatisme, mais elle peut être un adjuvant utile pour le traitement par le massage. Son action est nulle dans le rhumatisme blennorrhagique. — Un avantage qui a également sa valeur, c'est l'économie considérable qu'on réalise dans le traitement.

D'autres auteurs ont également utilisé la méthode.

Müller a employé avec succès la pommade salicylée dans le rhumatisme articulaire aigu et dans les douleurs rhumatoïdes de l'influenza. Il ne rejette cependant pas complètement le salicylate de soude à l'intérieur, l'action de la pommade étant

souvent par trop passagère. (*Ther. Mntsh*, mars 1894, page 141 et 142.)

V. Ziemssen emploie la pommade suivante :

Acide salicylique.	} aa
Essence de térébenthine : . . .	} 10-gr.
Lanoline	30 gr.
Onguent paraffine	50 gr.

L'essence de térébenthine active la résorption de l'acide salicylique. Une demi-heure après la friction on peut constater dans l'urine la présence de l'acide (janvier 1895).

D'après Maragliano, l'acide salicylique en frictions a des propriétés analgésiques évidentes et constantes, il agit sur les articulations affectées comme un léger révulsif. Son action antipyrétique est peu prononcée, ce qui du reste est vrai aussi dans les cas d'administration par la bouche. (Bardet et Delpech. *Nouveaux remèdes*, 1895.)

Nous avons nous-même appliqué la méthode de Bourget dans plusieurs cas de rhumatisme articulaire aigu. Nous reproduisons ici une observation qui nous paraît assez concluante.

Jeanne D..., 20 ans, couturière, habite la campagne. A eu la rougeole à 6 ans. Pas d'attaques antérieures de rhumatisme. Mère bien portante. Le père a eu à plusieurs reprises des attaques de rhumatisme articulaire.

L'habitation de la malade présente des conditions d'hygiène assez bonnes.

Le 15 juillet 1895, la malade a lavé du linge dans la matinée. Le soir elle est prise de frissons, avec fièvre, puis de douleurs articulaires violentes qui l'obligent à s'aliter. Elle a eu également quelques vomissements.

Etat actuel. — Le 16 juillet au soir nous constatons les symptômes suivants : Constitution bonne. Tempérament un peu lymphatique. La face est grippée, couverte de sueur.

Les deux articulations tibio-tarsiennes sont gonflées, rouges, très douloureuses, les mouvements y sont impossibles. Le genou droit est également tuméfié, mais moins douloureux.

L'appareil respiratoire est intact.

Le pouls est rapide (120 pulsations), un peu inégal. La pointe du cœur bat au cinquième espace au-dessous du mamelon. L'auscultation fait percevoir un souffle doux présystolique et systolique à la pointe. La malade a fréquemment des palpitations. Sueurs profuses. Température 39°.

Langue saburrale ; inappétence complète. Constipation depuis quelques jours.

La malade a un peu de céphalée, avec insomnie douloureuse et des cauchemars. Elle s'affecte facilement pour la moindre contrariété.

Urines uratiques, peu abondantes, légèrement albumineuses.

En présence de ces symptômes, nous prescrivons un purgatif avec 25 grammes de sulfate de soude, et nous faisons appliquer la pommade de Bourget sur les deux cous-de-pieds et le genou malades. Pas de salicylate à l'intérieur. Régime lacté.

17 juillet. — Matin, température 38°5. Pouls 96. La douleur est beaucoup moins forte, surtout dans le genou. Le gonflement persiste le même.

Les urines donnent par le chlorure ferrique la réaction violette de l'acide salicylique. Une nouvelle friction est appliquée dans l'après-midi.

18 juillet. — Température 38. Pouls 100. L'état de la malade continue à s'améliorer.

La rougeur des articulations diminue. On continue le traitement.

19 juillet. — Température 37°8. Les douleurs ont beaucoup cédé. La tuméfaction des articles existe encore, mais à un degré moindre. Quelques mouvements sont possibles. Légère desquamation superficielle de l'épiderme aux points frictionnés.

La malade a bien dormi. L'appétit commence à revenir.

21 juillet. — La température est redevenue normale, ainsi que l'appétit.

L'arthropathie du genou est terminée. Seul un léger gonflement persiste encore dans les cous-de-pieds, mais les mouvements s'y font maintenant presque sans douleur. Les urines sont plus abondantes, et présentent toujours la réaction salicylique.

La malade demande à se lever. On cesse les frictions.

25 juillet. — A la suite d'une marche un peu prolongée, la malade éprouve une nouvelle poussée de fièvre rhumatismale, et les deux genoux se prennent. La température est de 38°5.

De nouveau nous prescrivons les frictions salicylées.

27 juillet. — La fluxion articulaire a beaucoup rétro-cédé par le traitement. Toute douleur a disparu ; il persiste encore cependant un léger gonflement des deux genoux.

Nous revoyons notre malade le 30 juillet : elle est complètement rétablie, et peut vaquer de nouveau à ses occupations.

Cette observation nous montre nettement l'action bienfaisante de la pommade salicylée sur les articulations atteintes de rhumatisme aigu.

D'abord analgésie, puis chute de la fièvre. Le gonflement ne disparaît que secondairement.

L'histoire de cette malade nous fait connaître également que les rechutes sont possibles si l'on suspend prématurément l'emploi des frictions. C'est ce qui arrive d'ailleurs aussi quand on emploie le salicylate de soude à l'intérieur : pour éviter des rechutes, il faut avoir soin de prolonger le traitement au moins 10 à 12 jours après la disparition des phénomènes aigus.

L'action calmante de l'onguent salicylé est encore mise en évidence par l'observation suivante, recueillie à la clinique de M. le professeur Bernheim. Il s'agit ici d'un cas de rhumatisme articulaire plutôt subaigu.

Constant V..., 28 ans, garçon de café, marié, a deux frères dont l'un est rhumatisant. Pas d'antécédents héréditaires. A eu la scarlatine.

La première attaque de rhumatisme a débuté au service militaire ; il est resté 3 mois à l'hôpital militaire. Toutes les articulations ont été prises tour à tour.

Entre à trois reprises dans le service de M. le professeur Spillmann en 1891, pour de nouvelles attaques. Il a eu une angine très douloureuse en 1894. Le salicylate de soude lui donne des vertiges et des bourdonnements d'oreilles.

Il est tombé malade le 14 juillet 1895, et est resté 11 jours au lit ; puis il a essayé de reprendre son travail ; mais, forcé de s'aliter à nouveau, il entre à l'hôpital le 3 août.

3 août. — Le poignet droit, l'articulation sterno-claviculaire gauche, le genou et l'articulation tibio-tarsienne

gauche sont douloureux. Douleur vive à la pression dans les muscles des gouttières vertébrales, de la nuque et des espaces intercostaux. Température matin : 38°2 ; soir 38°.

Depuis son entrée à l'hôpital, jusqu'au jour où nous voyons le malade le 6 septembre, il a été traité le premier jour par 2 grammes de phénacétine ; puis, à partir du 4 août, par la lactophénine à des doses variant de 0,50 à 2 grammes. Il y a eu des alternatives de rémission et d'acuité de la maladie, qui a, tour à tour, envahi les diverses articulations.

Le 22 août il restait encore au malade un peu de gêne et d'engourdissement dans l'épaule gauche.

Le 8 septembre, la douleur de l'épaule augmente, empêchant les mouvements du bras. Le lendemain le poignet gauche est envahi par le rhumatisme.

L'examen de l'appareil pulmonaire ne donne rien d'anormal. La pointe du cœur bat au cinquième espace, un peu en dehors du mamelon. Souffle au premier temps à la pointe. Pas de palpitations, pas de dyspnée. Pouls régulier, égal. Pas de fièvre, 37°5. L'appétit est bon.

On fait une friction salicylée sur le poignet gauche et sur toute la région de l'épaule correspondante. Pas de médicament à l'intérieur.

8 septembre. — L'épaule est plus libre, et la douleur a cessé presque complètement. Le poignet, légèrement gonflé, est devenu moins sensible à la pression. La recherche de l'acide dans les urines nous donne la réaction violette caractéristique avec le perchlorure.

9 septembre. — Etat à peu près stationnaire. Le malade se lève l'après-midi. On continue le traitement.

11 septembre. — On cesse les frictions sur la région de l'épaule, qui n'est plus douloureuse. Le poignet n'est plus tuméfié, mais les mouvements un peu étendus y sont encore impossibles.

13 septembre. — Le malade est guéri. Sortie de l'hôpital.

Nous avons appris par la suite qu'il avait encore souffert quelque temps après sa sortie, mais sans être empêché de continuer son travail.

Nous avons observé, en outre, six cas de malades atteints de rhumatisme aigu, où le *salicylate de soude* bien toléré par les voies digestives, a été administré à l'intérieur, en même temps que les articulations affectées étaient recouvertes de pommade salicylée. Chez quatre d'entre eux, nous avons constaté une sédation très marquée des douleurs, avec chute précoce de la température au bout du troisième ou quatrième jour. Le gonflement n'a persisté que de 5 à 6 jours; il n'y a pas eu de rechutes. Chez les deux autres malades, l'amélioration n'a été que passagère et, malgré un traitement assez prolongé, les articulations ont continué à être envahies par le rhumatisme.

Un autre cas peu favorable est celui d'une jeune femme de 20 ans, de forte constitution, qui est entrée pour rhumatisme articulaire le 1^{er} janvier 1896, au service de M. Bernheim à l'hôpital. Cette malade avait les genoux et les poignets envahis par la maladie. Elle présentait en même temps une lésion aortique caractérisée par un souffle au premier temps à la base du cœur. La fièvre était forte. On la traita par la *phénacétine*, en même temps qu'on lui faisait des *frictions salicylées* sur les articulations atteintes.

Dès le début, la douleur fut rapidement calmée ; mais, en dépit du traitement, la maladie présenta pendant plus de quinze jours des alternatives d'accalmie et de recrudescence. Enfin, les symptômes du côté des articulations étaient terminés, quand la malade prit une péricardite rhumatismale, qui ramena la fièvre, avec tout le cortège des symptômes des cardiopathies aiguës. Toutefois, les articulations n'ont pas été reprises à nouveau, et la malade a d'ailleurs guéri.

Rhumatisme chronique. — Nous avons appliqué la méthode à trois cas de rhumatisme chronique, et, chez chacun de ces malades, les frictions ont procuré beaucoup de soulagement. Après six heures, ils accusaient déjà un mieux sensible. Dans un cas d'arthropathie de l'épaule gauche, les douleurs ont reparu après la cessation des frictions, mais elles ont cédé à une nouvelle réapplication de la pommade.

Ici encore, il est évident que la médication a présenté une action nettement analgésique. — Cette analgésie est-elle due uniquement à l'acide salicylique ? Evidemment il joue là le rôle important ; mais nous devons aussi tenir compte de l'élément friction. La douleur dans le rhumatisme chronique est en général moins vive que dans le rhumatisme articulaire aigu, ce qui nous permet une friction un peu plus énergique des parties endolories. Il se produit ainsi une sorte de massage : or, on sait que le massage est un élé-

ment qui a sa valeur, surtout dans les formes chroniques du rhumatisme.

Rhumatisme blennorrhagique. — Jeanne L..., cuisinière, 20 ans. entre à l'hôpital le 23 août 1895, dans le service de M. le professeur Bernheim. A, depuis un mois, un écoulement blennorrhagique qui persiste encore. Pas d'autres maladies antérieures, si ce n'est quelques douleurs rhumatismales à plusieurs reprises. La malade se plaint d'une douleur très violente au genou droit, qui l'empêche de marcher.

Etat actuel. — Constitution bonne. Tempérament sanguin.

L'examen du genou malade montre qu'il est tuméfié, rouge, très douloureux spontanément et à la moindre pression. Tout mouvement y est impossible. Les deux cœurs-de-pieds sont légèrement gonflés, mais peu douloureux.

Température 38°5. Les appareils respiratoire et circulatoire ne présentent rien d'anormal.

Légère dilatation de l'estomac, qui descend jusqu'à l'ombilic. Langue sale. Peu d'appétit. Pas de vomissements.

Du côté des organes génitaux, écoulement de pus blennorrhagique qui tache la chemise en jaune-safran. Menstrues régulières.

Sommeil peu calme, à cause de la douleur. La malade supporte difficilement le contact des couvertures.

En présence de ces symptômes, on diagnostique un rhumatisme d'origine blennorrhagique. Le premier jour on donne à la malade 1 gramme de phénacétine.

24 août. — Les douleurs persistent à peu près aussi fortes. De nouveau 1 gramme de phénacétine.

25 août. — La nuit a été calme et la douleur s'est un peu apaisée.

La température est tombée de 38°5 à 37°8. L'après-midi le genou redevient très douloureux.

26 août. — Suppression de la phénacétine. On fait des frictions avec la pommade salicylique.

27 août. — La malade accuse beaucoup de mieux et souffre moins. Cependant la tuméfaction du genou persiste, avec un peu de liquide dans l'articulation. Les articulations tibio-tarsiennes sont libres.

Les urines présentent la réaction salicylique. On refait une friction.

28 août. — La nuit a été calme, mais les douleurs redoublent dans l'après-midi.

30 août. — Malgré le traitement, la malade continue à souffrir de son genou à peu près comme au début. Aucune diminution dans le gonflement.

On l'envoie dans un service de chirurgie. Il lui est resté une ankylose du genou droit.

Ainsi les frictions sont restées à peu près impuissantes contre cette arthrite blennorrhagique. Bourget a d'ailleurs constaté la même chose dans ses observations. Pourtant, nous devons retenir l'effet analgésique de peu de durée, il est vrai, mais réel produit par l'application de la pommade. Mais l'arthrite elle-même n'a pas rétrocedé, pour la raison qu'elle avait une origine blennorrhagique et non purement rhumatismale. Avant l'emploi des frictions, la *phénacétine* avait également calmé les douleurs chez notre malade, comme aurait pu le faire aussi tel ou tel autre analgésique, l'*antipyrine*, l'*exalgine*, la *lactophénine*, etc.

Névralgie intercostale. — L. M..., étudiant, atteint depuis trois jours de névralgie intercostale au niveau du

huitième espace intercostal gauche. Douleur à la pression irradiée sur tout le trajet du nerf. Sensation de gêne à l'inspiration qui est pénible. Une large application salicylée est faite sur la région endolorie. Le lendemain, la douleur avait beaucoup diminué et la respiration se faisait plus facilement. Disparition complète de tous les symptômes après trois frictions.

Les urines ont décelé des traces notables d'acide salicylique.

On voit donc que les névralgies intercostales peuvent être justiciables d'une amélioration heureuse due aux frictions. Nous avons eu l'occasion de voir aussi les résultats de leur emploi dans un cas de goutte franchement aiguë.

Goutte. — A..., docteur en médecine, a eu déjà deux attaques de goutte, qu'il a traitées par les alcalins et la lithine ; des injections de morphine combattaient les douleurs trop excessives. L'année d'après, il est repris d'un nouvel accès : il emploie d'abord la même médication. Mais les accès douloureux reviennent toutes les nuits, ne lui laissant pas de repos pendant huit jours. Les deux gros orteils sont tuméfiés et douloureux ainsi que le reste du pied. Il applique alors sur la partie malade la pommade de Bourget. Le résultat a été remarquable : dès la première friction la douleur avait beaucoup cédé, et le malade pouvait supporter les couvertures. Au bout de quelques jours de ce traitement il pouvait marcher presque sans boiter, quoiqu'il persistât encore un peu de gonflement du pied.

Peut-être ne faut-il voir dans cette rapide amélioration qu'une simple coïncidence avec une rémission de la maladie ; en tout cas, les résultats

obtenus semblent confirmer une fois de plus la valeur analgésique de la médication.

En résumé, ce qui ressort clairement de l'application des frictions salicylées, c'est la *sédation de la douleur* qui en résulte. Qu'il s'agisse du rhumatisme articulaire aigu ou chronique, de douleurs rhumatoïdes, de névralgies rhumatismales, l'effet analgésique est à peu près constant.

L'action de la température est moins nette, mais elle existe, et nous pensons avec M. Bourget que la chute de la fièvre suit la cessation des douleurs et qu'elle en est la conséquence.

Pouvons-nous espérer une guérison radicale par l'emploi des frictions ? Nous avons vu que la disparition des douleurs et du gonflement articulaire n'est pas toujours définitive, pas plus qu'avec l'emploi du salicylate à l'intérieur. Des récidives sont toujours à craindre, soit dans les mêmes articulations, soit dans d'autres. Aussi ne faut-il pas se hâter de cesser trop tôt l'usage du médicament.

CHAPITRE III

Mode d'action.

Nous arriverons plus facilement à résoudre cette question du mode d'action de la méthode externe quand nous aurons rappelé, en quelques lignes, le mode d'action des préparations salicylées à l'intérieur.

STRICKER, SÉNATOR, BROWN, MACLAGAN, etc. considèrent l'acide salicylique comme un véritable *spécifique* du rhumatisme.

NOTHNAGEL et ROSSBACH, dans leur *Traité de thérapeutique* (1878), déclarent « qu'il agit à la
« façon d'un médicament spécifique sur le rhu-
« matisme articulaire aigu, à peu près aussi
« sûrement que l'iodure de potassium sur les acci-
« dents de syphilis tertiaire, ou que la quinine
« dans la malaria. Il paraît hors de doute qu'il
« s'agit d'une action directe sur l'essence ou
« cause du processus rhumatismal; du moins,
« l'effet thérapeutique ne semble pas dépendre
« de l'abaissement de température. »

GERMAIN SÉE, dans son *Mémoire à l'Académie de médecine* (1877), semble combattre l'idée de spécificité. Il déclare, en effet, que Stricker a fait fausse route en croyant s'adresser au rhumatisme : il ne combattait en réalité que la fluxion et la douleur articulaire. Par contre, à propos de la goutte, il apporte des arguments à l'appui de l'emploi du salicylate de soude dans cette affection. en partant de ce principe, que la goutte résulte d'un défaut d'élimination des azotés. L'acide salicylique par son élimination dans les urines, enlève à l'économie une certaine quantité de glycocolle, principe albuminoïde important. La même chose arrive pour l'acide benzoïque qui est éliminé sous forme d'acide hippurique ; or, l'acide benzoïque a des propriétés curatives dans la goutte. De plus, l'acide salicylique augmente l'élimination de l'acide urique (jusqu'à 1 et même 3 grammes par litre). D'où avantage de son emploi sur celui de l'acide benzoïque.

VULPIAN affirme une action nettement élective du médicament au niveau des jointures enflammées, qui consisterait en une modification, une altération des éléments anatomiques atteints par la maladie, et de cette action topique sur les éléments résulterait un retour à l'état normal.

Binz (1) propose une autre théorie. Dans les tissus enflammés, la tension de l'acide carbonique

(1) Vorlesungen, p. 730.

du sang est plus grande qu'à l'état normal. L'action élective locale du salicylate serait due à l'acide salicylique résultant, au niveau de la jointure enflammée, de la décomposition du salicylate de soude par le CO_2 qui s'y trouve à haute tension par le fait même de l'inflammation. L'acide salicylique agit alors *loco dolenti* comme antiseptique sur l'agent pathogène du rhumatisme. Cette hypothèse fait comprendre pourquoi le salicylate de soude est surtout merveilleux dans le rhumatisme franchement inflammatoire et dans le rhumatisme des grandes jointures ; car là, l'acide salicylique est en assez grande quantité pour agir comme spécifique sur la cause de l'inflammation. Le contraire arrive pour le rhumatisme chronique et surtout des petites jointures.

Aujourd'hui, on considère le rhumatisme comme une maladie infectieuse ; mais son agent pathogène, microbe ou virus, n'a encore pu être accessible à nos moyens d'investigation. Il est probable que l'acide salicylique combat cet agent dans ses endroits de prédilection, ou détruit les toxines solubles qu'il élabore, permettant ainsi aux leucocytes de lutter efficacement contre l'infection. L'action antipyrétique du médicament s'expliquerait aussi par la destruction des produits pyrétogènes sécrétés par l'agent infectieux du rhumatisme. Ce ne sont là que des hypothèses, mais qui présentent un grand fond de probabilité, étant données les théories microbiennes actuelles.

Nous admettons donc que l'acide salicylique a une action vraiment spécifique, causale, sur le rhumatisme aigu, et qu'il porte cette action spécialement sur les localisations de la maladie. De même que le mercure fait disparaître la roséole et les plaques muqueuses de la syphilis, ou que l'iodure résoud les gommes, de même aussi l'acide salicylique facilite la résorption des arthropathies rhumatismales et fait tomber la fièvre. On a objecté que souvent il y a eu des cas réfractaires, qui ne cédaient pas au traitement. Mais n'a-t-on pas trouvé des cas réfractaires aux spécifiques de la syphilis? Peut-être faut-il attribuer ces insuccès, rares d'ailleurs, à une administration défectueuse du médicament ou à des phénomènes d'intolérance, ou à des idiosyncrasies spéciales dont la science n'a pas encore pénétré les mystères? D'ailleurs, dans la grande majorité des cas, il y a un résultat certain, une amélioration rapide, et la notion de spécificité ne doit pas être infirmée par quelques exceptions.

On a objecté aussi que le salicylate n'a pas d'action sur les *complications* du rhumatisme. C'est là un argument sérieux. Pourtant il est acquis que cet agent prévient beaucoup les complications s'il n'arrive pas à les enrayer quand elles sont survenues. A l'appui de ce fait, on a fait remarquer (Soulrier), que les lésions valvulaires sont nettement plus rares qu'autrefois dans les autopsies de rhumatisants.

Ces quelques considérations touchant le mode d'action des préparations salicylées à l'intérieur nous font comprendre qu'on ait été amené logiquement à faire des applications externes d'acide salicylique sur les parties lésées par le rhumatisme. Puisqu'il est admis que ce corps traverse la peau, la friction sera un moyen facile de faire pénétrer *loco dolenti* l'agent destiné à modifier le processus de l'arthropathie rhumatismale. Les choses seront simplifiées : il ne sera plus nécessaire d'invoquer avec Binz, une décomposition du salicylate de soude par le CO^2 en hypertension dans les tissus enflammés ; et l'acide salicylique viendra directement exercer son action antiseptique sur les éléments pathologiques de l'infection rhumatismale. D'où les phénomènes observés : analgésie, résorption des exsudats, chute de la fièvre.

CHAPITRE IV

Indications de la méthode et mode d'emploi.

L'application externe de l'acide salicylique dans le rhumatisme se trouve donc justifiée d'abord par l'absorption cutanée bien établie de ce médicament et, en second lieu, par les résultats favorables que donne la méthode. Mais les frictions présentent, en outre, un avantage sérieux : c'est celui de *ménager les voies digestives*.

Nous avons vu précédemment comment l'acide salicylique, employé au début, a été rapidement abandonné pour le salicylate de soude, parce qu'il occasionnait trop facilement des accidents d'intolérance. Mais le salicylate lui-même, pris à doses fortes ou pendant un long laps de temps, présente aussi les mêmes inconvénients, à un degré moindre toutefois. D'après les analyses de Valmont, interne en pharmacie de Germain Sée, il contient $\frac{4}{5}$ d'acide pour $\frac{1}{5}$ de soude : c'est donc en réalité l'acide salicylique qu'on administre sous la forme soluble, et réduit de $\frac{1}{5}$ environ.

Le plus ordinairement, dans les cas où le médicament est mal toléré, il donne des *troubles gastriques* : dégoût des aliments, douleur de pression, malaise stomacal, nausées et même vomissements. Robin a vu des ulcérations pharyngées et stomacales chez des sujets soumis au traitement salicylé. Van Ackeren (1), en introduisant dans une sonde de l'acide salicylique dans l'estomac de lapins, a vu se produire de nombreuses hémorrhagies de la muqueuse de l'estomac et de la partie supérieure de l'intestin. Chez un animal il y eut des ulcères stomacaux, chez un autre ulcération de la vessie.

Comme autres manifestations du *salicylisme*, il faut noter les *bourdonnements d'oreilles*, qui peuvent incommoder beaucoup les malades ; des bouffées de chaleur, une sorte d'ébriété salicylique. Quelquefois, sous l'influence de doses fortes, on a vu se produire des épistaxis, du collapsus cardiaque, des troubles cérébraux (céphalée, délire, etc.). La physiologie nous apprend qu'à dose toxique c'est un poison des centres nerveux, qui agirait exclusivement sur la substance grise.

L'action nocive du salicylate peut également retentir sur le *rein*. V. Ackeren a constaté chez l'animal, de l'albuminurie avec des cylindres et de l'hématurie : l'autopsie décelait les lésions de la néphrite aiguë. La tendance du médicament à

(1) Bardet: Nouveaux remèdes, 1895.

produire des congestions rénales doit donc le faire rejeter si le filtre rénal est altéré pour une cause ou pour une autre : les néphrites sont une contre-indication formelle à son emploi. Si le pouls est petit et le cœur affaibli, il faut craindre le collapsus cardiaque qui pourrait survenir.

Certains auteurs ont attribué les accidents de salicylisme aux impuretés du salicylate de soude. Il est reconnu aussi que le salicylate obtenu par le procédé de Kolbe est beaucoup plus toxique que celui qu'on retire de l'essence de Wintergreen. Quoi qu'il en soit, le fait existe ; mais nous ne voudrions pas cependant exagérer outre mesure ces inconvénients. Il est certain que dans beaucoup de cas le salicylate est facilement toléré, surtout si l'on a soin de le donner par petites doses (jamais plus d'un gramme à la fois), et en solutions suffisamment diluées ; si l'on a soin aussi de masquer son goût désagréable par un correctif approprié. Mais, au moindre signe d'intolérance, il faut le suspendre absolument : or, c'est là un inconvénient sérieux, puisqu'il est démontré que la guérison du rhumatisme nécessite un emploi suffisamment prolongé du médicament après la disparition des symptômes aigus.

Avec les frictions, au contraire, pas de salicylisme à redouter ; de plus, elles peuvent être continuées sans inconvénient pendant toute la durée de la maladie. Est-ce à dire, cependant, qu'il faille faire des frictions une méthode absolument

exclusive dans le rhumatisme ? Nous ne le pensons pas. Nous estimons qu'il faut leur donner plutôt le caractère d'une *méthode adjuvante*, et qu'il ne faut pas faire table rase de l'autre genre de médication.

Voici un cas de rhumatisme articulaire aigu : examinons d'abord notre malade au point de vue des diverses contre-indications de la méthode interne. Présente-t-il une lésion de l'estomac, gastrite, ulcère, dilatation ? Est-il atteint d'albuminurie, de néphrite, d'insuffisance rénale ? Le muscle cardiaque est-il dégénéré ? Le malade est-il en état de faiblesse ou d'anémie prononcée ? Dans tous ces cas, pas de salicylate à l'intérieur, pas d'antipyrétiques, qui ne feraient qu'aggraver la situation tout en voulant combattre le mal. *Primum non nocere* : c'est là un principe thérapeutique dont il ne faut jamais se départir. Employons alors les frictions, puisqu'il est entendu qu'elles peuvent donner de bons résultats.

En dehors de ces cas de contre-indication formelle posée dès le début, nous sommes d'avis d'employer le salicylate suivant le mode d'administration ordinaire. Car, il serait illogique de ne pas vouloir bénéficier de cette médication, qui a fait ses preuves et qui est, en somme, un moyen de saturer l'organisme d'un agent qui combat efficacement l'infection rhumatismale. Aux premiers signes d'intolérance, il sera toujours temps de supprimer le médicament.

En même temps, dès le début du traitement, on fera des frictions salicyliques sur les articulations malades et *cela dans tous les cas*. Elles ajouteront ainsi leur action propre à celle du salicylate et le malade ne pourra qu'y gagner. Si les douleurs étaient par trop intenses, employer concurremment l'antipyrine ou la phénacétine ou, au besoin, l'opium et la morphine.

Voilà pour le rhumatisme articulaire aigu. Les frictions salicylées nous rendront encore des services dans d'autres circonstances. Nous les employerons dans *toutes les formes douloureuses de rhumatismes* : Rhumatisme subaigu, rhumatisme chronique, douleurs rhumatoïdes, lumbagos. Certes, elles ne feront pas disparaître les lésions chroniques du rhumatisme, les nodosités articulaires, les raideurs ; mais elles contribueront puissamment à faciliter la résorption dans les cas de tuméfactions, elles diminueront surtout la douleur, ce qui est toujours le résultat le plus ardemment attendu par les malades.

La méthode des frictions pourra aussi être utilisée contre les douleurs de la *goutte* ; il ne nous est cependant pas permis d'affirmer qu'on y obtiendra toujours des résultats.

Les *névralgies*, surtout celles d'origine rhumatismale, seront également susceptibles de ce traitement : névralgies intercostales, sciatiques, etc., et des observations viendront sans doute ultérieurement confirmer cette manière de voir.

Mode d'emploi. — Nous savons maintenant dans quels cas il est indiqué d'utiliser l'effet des frictions salicylées. Quelques mots encore sur la *préparation* à préférer et sur le *mode d'application*.

A propos de l'absorption, nous avons vu que l'acide salicylique présente une plus grande facilité de pénétration à travers la peau, quand il est incorporé à des corps gras.

Nous avons dit aussi les raisons qui nous faisaient préférer la lanoline comme excipient. D'autre part, un élément important de pénétration consiste à pulvériser le plus finement possible le médicament actif qui devra être absorbé. Nous prescrivons, par exemple, une pommade ainsi formulée :

Acide salicylique finement pulvérisé.	10 gr.
Essence de térébenthine.	10 gr.
Lanoline.	80 gr.

M. FSA — Pommade. — Usage externe.

La peau, préalablement nettoyée, sera frictionnée 5 minutes avec cette pommade, le tout entouré de coton de façon à maintenir autour de la partie malade une température assez élevée. Les frictions sont à renouveler tous les jours. Un inconvénient de la méthode consiste en ce que l'acide salicylique incorporé provoque à peu près fatalement la chute de l'épiderme superficiel. C'est une conséquence de son action dissolvante sur la couche cornée. Mais cela n'arrive ordinairement

qu'après cinq à six jours, c'est-à-dire qu'en général l'effet médicamenteux a pu se produire auparavant. En tout cas, cette desquamation n'a rien de douloureux et ne doit pas nécessiter la suspension du traitement.

CONCLUSIONS

1° L'acide salicylique est absorbé par la peau intacte.

2° Il émet à partir de 35° des vapeurs susceptibles de pénétrer à travers la peau.

3° Incorporé dans une pommade déposée sur les téguments, il est absorbé *in situ* en grande partie à l'état de vapeurs. Il est probable aussi que l'action kératolytique de cet agent joue un rôle considérable dans son absorption. L'hypothèse d'une absorption de l'acide salicylique en vapeurs par les voies pulmonaires est à rejeter.

4° La méthode des frictions salicylées donne de bons résultats dans le rhumatisme articulaire aigu ou chronique, les douleurs rhumatoïdes, les névralgies rhumatismales.

5° Les frictions ont surtout un *effet analgésique* sur l'arthropathie rhumatismale.

6° Les indications des frictions résultent en grande partie des contre-indications du salicylate de soude à l'intérieur (mauvais état des voies

digestives, des reins, du cœur, accidents de salicylisme). Elles ne doivent donc pas avoir le caractère d'une méthode exclusive.

7. Le grand avantage de ce mode de traitement est de ménager la voie digestive et d'être facilement accepté par les malades.

Vu :

Nancy, le 23 février 1896.

Le Président de la thèse,
SCHMITT.

Vu

et permis d'imprimer,
Nancy, le 23 février 1896.

Le Recteur,
A. GASQUET.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- AUBERT. — De l'absorption cutanée, *Lyon médical*, 1894.
- BARDET. — Nouveaux remèdes, 1894-1895.
- BÉHIER. — *Gazette des hôpitaux*, 1876, p. 281.
- BOUCHUT et DESPRÈS. — Dictionnaire de thérapeutique médicale et chirurgicale, *Supplément 4^e édition*.
- BOURGET. — Un nouveau traitement du rhumatisme, *Semaine médicale*, 5 juillet 1893.
- CHARCOT et BOUCHARD. — Traité de médecine.
- CHOMEL. — Essai sur le rhumatisme, Paris, 1813.
- M^{lle} CHOPIN. — *Thèses Paris*, 1889.
- DECHAMBRE. — Dictionnaire de médecine.
- DESTOT. — Absorption cutanée, *Lyon médical*, 16 juin 1895.
- LINOSSIER et LANNOIS. — De l'absorption de l'acide salicylique par la peau, *Lyon médical*, 23 juin 1895.
- MANQUAT. — Traité de thérapeutique.
- NOTHNAGEL et ROSSBACH. — *Handbuch der Arzneimittellehre*, 1878.
- ORTON. — *British medical Journal*, n^o 1097, 1882.

Germain SÉE. — Acide salicylique et Salicylates, *Bulletin de l'Académie de médecine*, 26 juin et 3 juillet 1877.

SOULIER. — Traité de thérapeutique.

TRILLAT. — Les produits chimiques employés en médecine, 1895.

